

Prolactine, antipsychotica en borstkanker: is er een verband?

T. SABBE, J. DETRAUX, M. DE HERT

- ACHTERGROND** Een bekende eigenschap van antipsychotica is de neiging tot verhoging van de prolactinewaarde of hyperprolactinemie. In een toenemend aantal studies ziet men een rol van prolactine in de borstcarcinogenese, wat leidt tot bezorgdheid omtrent een mogelijk verband tussen antipsychotica en borstkanker.
- DOEL** Een overzicht geven van de huidige kennis over de relatie tussen prolactine, antipsychotica en borstcarcinogenese en de associatie tussen schizofrenie en borstkanker.
- METHODE** Literatuuronderzoek via PubMed, op zoek naar Engels- en Nederlandstalige artikelen over borstkanker(risicofactoren), prolactine, antipsychotica en schizofrenie.
- RESULTATEN** Studies tonen aan dat het gebruik van antipsychotica op zich niet leidt tot een verhoogd borstkankerrisico. Bovendien lijken deze middelen geen invloed uit te oefenen op het – voor borstkanker mogelijk erg relevante – lokaal geproduceerde prolactine en hebben bepaalde antipsychotica zelfs een anticarcinogene werking. Wat het voorkomen van borstkanker bij patiënten met schizofrenie betreft, zijn de resultaten tegenstrijdig. Desondanks toont onderzoek wel een significant verhoogd aantal risicofactoren voor borstkanker (zoals ongezonde levensstijl) in deze groep aan.
- CONCLUSIE** Prolactineverhogende antipsychotica vertonen geen duidelijk verband met borstkanker. Toch blijft voorzichtigheid bij het voorschrijven van antipsychotica bij patiënten met borstkanker aangeraden. Daarnaast is het de taak van de clinicus om borstkankerrisicofactoren zo goed mogelijk te behandelen, vooral bij patiënten met schizofrenie.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)9, 641-649

TREFWOORDEN antipsychotica, borstkanker, prolactine, schizofrenie



641

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE | JAARGANG 58 | SEPTEMBER 2016

Prolactine is een hormoon waarvan de productie en secretie hoofdzakelijk door de adeno-hypofyse gebeurt (Ben-Jonathan e.a. 2002; Peuskens e.a. 2014; De Hert e.a. 2016). Het speelt een voorname rol in de celgroei en -differentiatie van de borstklier, waar het zorgt voor borstvergroting tijdens de zwangerschap en de erop volgende melkproductie bij lactatie. Aanmaak en afgifte van prolactine zijn evenwel niet beperkt tot de hypofyse: ook verschillende extrahypofysaire loci – waaronder het lokale borstklierweefsel – secreteren het hormoon (Ben-Jonathan e.a. 2002; Oakes e.a. 2008; Muthuswamy 2012; Peuskens e.a. 2014).

De hypofysaire afgifte van prolactine staat in normale fysiologische omstandigheden onder controle van de

hypothalamus, met dopamine als voornaamste inhibitor (Clevenger e.a. 2003; Oakes e.a. 2008; Muthuswamy 2012; Peuskens e.a. 2014). Bij blokkade van dopamine D_2 -receptoren (D_2 -R) vermindert deze inhibitie, met als gevolg een stijging van de hypofysaire prolactinesecretie. Dit verklaart de bekende neiging van antipsychotica om de prolactinewaarde te verhogen, gezien hun D_2 -R-blokkerende effect (Knegtering 2003; Roke 2013; Peuskens e.a. 2014). Zo kan in sommige gevallen hyperprolactinemie ontstaan, met een nuchtere waarde van prolactine > 20 ng/ml bij mannen en > 25 ng/ml bij vrouwen. Hoewel bijna alle antipsychotica een prolactinestijging kunnen geven, verschilt de neiging tot hyperprolactinemie naargelang

het soort antipsychoticum (Knegtering 2003; Peuskens e.a. 2014; De Hert e.a. 2016). Antipsychotica van de eerste generatie (EGA) en sommige producten van de tweede generatie (TGA) zoals risperidon, paliperidon en amisulpride geven de meeste kans op hyperprolactinemie; aripiprazol en quetiapine daarentegen de minste.

De rol van prolactine in de borstcarcinogenese krijgt toenemende aandacht (Clevenger e.a. 2003). Borstkanker kent de grootste kankermortaliteit bij vrouwen wereldwijd (Anothaisintawee e.a. 2013; Ferlay e.a. 2012; WHO 2015) en verschillende auteurs vermelden prolactine als risicofactor voor borsttumorentwikkeling (Lee & Ormandy 2012; Sethi e.a. 2012; Tworoger e.a. 2013; Tikk e.a. 2014; De Hert e.a. 2016). Gezien de prolactineverhogende eigenschappen van antipsychotica heerst er dan ook bezorgdheid over het effect van deze medicatie op borstkanker.

In dit artikel beschrijven wij de huidige stand van zaken omtrent het verband tussen prolactine, antipsychotica en borstkanker, en neemt ook de associatie tussen schizofrenie en borstkanker onder de loep.

METHODE

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd via PubMed. De zoektocht ging naar Engels- en Nederlandstalige artikelen (1950 tot september 2015) omtrent de relatie tussen borstkanker (risicofactoren), prolactinewaarde, antipsychotica en schizofrenie. Onderzoek gebeurde in eerste instantie via verschillende combinaties van de Mesh-termen 'schizophrenia', 'breast cancer', 'breast cancer risk factors', 'prolactin', 'hyperprolactinemia', 'antipsychotic' en 'neuroleptic'. Aanvullend werd gebruik gemaakt van referenties uit de geselecteerde artikelen, met een voorname rol voor het recente overzichtsartikel van De Hert e.a. (2015). Gezien het gebrek aan relevante studies bij mannen hebben de besproken resultaten uitsluitend betrekking op vrouwen.

RESULTATEN

Prolactine en borstkanker

Verscheidene prospectieve studies gingen een eventueel ongunstig effect van prolactine op borstkanker na (Kwa e.a. 1981; Wang e.a. 1992; Helzlsouer e.a. 1994; Manjer e.a. 2003; Tworoger e.a. 2007; 2013; Tikk e.a. 2014). Hoewel men in de studies met kleinere steekproefgroottes geen statistisch significante relatie vond tussen prolactinewaarde en borstkankerrisico, zag men in de grotere studies wel een bescheiden verband. Belangrijk hierbij is te vermelden dat het vastgestelde verband beperkt is tot een bepaald type van borsttumoren (oestrogeen-positief/progesteron-positief) en tot vrouwen die een hormoonvervangings therapie volgen. Daarenboven richtten de onderzoekers zich grotendeels op het systemisch circulerend hor-

AUTEURS

TINE SABBE, arts in opleiding tot psychiater, UPC Z.org KU Leuven.

JOHAN DETRAUX, psycholoog, UPC Z.org KU Leuven.

MARC DE HERT, hoogleraar Psychiatrie en hoofd-geneesheer UPC Z.org KU Leuven, campus Kortenberg; departement neurowetenschappen, KU Leuven.

CORRESPONDENTIEADRES

Tine Sabbe, Kliniek Sint-Jozef Pittem, Boterstraat 6, 8740 Pittem, België.

E-mail: tine.sabbe@sjp.be

Strijdige belangen: Johan Detraux vermeldde dat zijn werk voor the Belgian Discussion Board on Antipsychotic Treatment deels gesteund werd door de Janssen Academy. Deze Board is opgericht door Janssen en bestaat uit Belgische psychiaters die relevante onderwerpen aangaande antipsychotische behandeling bespreken.

Dr. De Hert meldde grants, persoonlijke honoraria en niet-financiële steun van Janssen-Cilag, Lundbeck en Takeda, tijdens de uitvoering van deze studie; en daarbuiten.

Het artikel werd geaccepteerd voor publicatie op 21-3-2016.

moon en niet op het extrahypofysaire prolactine, zoals dat ter hoogte van het lokale borstklierweefsel, hetgeen ook een rol zou spelen in borstkankerontwikkeling (Ben-Jonathan e.a. 2002; Clevenger e.a. 2003; Muthuswamy 2012). Ten slotte lijkt prolactine niet alleen pro-oncogenisch te zijn, maar zou het in de borstcarcinogenese ook als suppressorhormoon kunnen fungeren (De Hert e.a. 2016). Prolactine kan anticarcinogeen werken door verdere invasie van kankercellen of metastasen tegen te gaan (Mareel & Leroy 2003; Nouhi e.a. 2006).

Antipsychotica en borstkanker

Het grootste deel van de gepubliceerde studies naar het effect van – vaak eerste generatie – antipsychotica op borstcarcinogenese toont geen verhoogd borstkankerrisico (Brugmans e.a. 1973; Dalton e.a. 2006; Kanhouwa e.a. 1984; Kelly e.a. 1999).

Een uitzondering is de studie van Wang e.a. (2002) die een klein maar significant gestegen borstkankerrisico aangeeft bij vrouwen die behandeld werden met dopamineantagonisten. Ondanks het vastgestelde statistisch significant verhoogd risico op borstkanker, merken de auteurs zelf op dat dit risico in absolute waarden klein bleef (1239 gevallen van borstkanker in de groep van gebruikers, tegenover 1228 gevallen in de groep van niet-gebruikers). De auteurs

berekenden dat de kans dat het antipsychoticum zelf de oorzaak is van het verhoogde risico minder dan 14% bedraagt. Bovendien blijkt het borstkankerrisico alleen significant verhoogd te zijn bij fenothiazines en niet bij butyrofenonen, hoewel beide klassen een gelijkwaardige prolactinestijging geven. Een aanpassing van de psychofarmacologische behandeling is volgens Wang e.a. dan ook niet nodig.

Ook Hippisley-Cox e.a. (2007), die een beperkte associatie tussen borstkanker en antipsychoticagebruik bij vrouwen met schizofrenie vaststelden, sluiten confounding door bijvoorbeeld lagere pariteit en andere borstkankerrisico-factoren niet uit. De vrees dat vooral TGA's zoals risperidon, paliperidon en amisulpride – die een hogere prevalentie van hyperprolactinemie kennen – de kans op borsttumorentwikkeling verhogen, wordt elders weerlegd (Azoulay e.a. 2011; Fond e.a. 2012).

Schizofrenie en borstkanker

Prevalentiecijfers van borstkanker bij patiënten met schizofrenie zijn tegenstrijdig (Von Gleich & Knegtering 1999; Leucht e.a. 2007; De Hert e.a. 2016) en variëren van een verhoogd borstkankerrisico en verhoogde borstkankermortaliteit (Hippisley-Cox e.a. 2007; Catts e.a. 2008; Catala-Lopez e.a. 2014) tot een niet-significant (Dalton e.a. 2004; Grinshpoon e.a. 2005) of zelfs verlaagd (Barak e.a. 2008) risico.

Ondanks deze tegenstrijdige resultaten zijn bepaalde bekende risicofactoren voor borstkanker significant meer aanwezig in deze patiëntenpopulatie.

LEVENSTIJLFACTOREN

Danaei e.a. (2005) stelden vast dat 21% van alle borsttumoren wereldwijd toe te schrijven is aan ongezonde levensstijl, waaronder metabole risicofactoren zoals overgewicht en obesitas. Andere studies deden vergelijkbare bevindingen (Hamajima e.a. 2002; Renehan e.a. 2008; Boeing 2013). Het risico op verhoogd lichaamsgewicht is tot vier keer groter bij schizofrenie (Catts e.a. 2008; De Hert e.a. 2011), waarbij de ingestelde medicamenteuze therapie deels oorzaak kan zijn van de gewichtstoename (De Hert e.a. 2011; De Hert e.a. 2011; Das e.a. 2012; Correll e.a. 2015; Kouidrat e.a. 2015; Mitchell & De Hert 2015).

Diabetes mellitus type 2 vormt een andere belangrijke risicofactor voor borstkanker (Larsson e.a. 2007; Liao e.a. 2011; Anothaisintawee e.a. 2013). Patiënten met schizofrenie hebben tot driemaal zo veel risico op deze metabole aandoening, wat eveneens deels toegeschreven kan worden aan antipsychotische medicatie (De Hert e.a. 2012; Stubbs e.a. 2015; Vancampfort e.a. 2015). Therapie kan bestaan uit het eerstelijnsantidiabeticum metformine (Kouidrat e.a. 2015). Opvallend is dat metformine niet

alleen de metabole problematiek, maar ook de incidentie van borstkanker lijkt te verlagen (Col e.a. 2012; Das e.a. 2012; Kouidrat e.a. 2015).

Ten slotte is het vóórkomen van middelengebruik bij patiënten met schizofrenie hoger dan bij de algemene populatie (Koskinen e.a. 2009; De Nayer e.a. 2011; De Hert e.a. 2016). Sommige van deze middelen zijn geassocieerd met kanker: zo lijkt alcoholgebruik het risico op borstkanker te verhogen (Hamajima e.a. 2002; Danaei e.a. 2005; NCI 2015) en zou nicotinegebruik eveneens een risicofactor vormen (Gaudet e.a. 2013).

REPRODUCTIEVE FACTOREN

Pariteit en lactatie vormen beschermende factoren voor borstkanker (Anothaisintawee e.a. 2013; De Hert e.a. 2016; NCI 2015). Aangezien fertiliteit en pariteit verlaagd zijn bij patiënten met schizofrenie (Floris e.a. 2001; De Nayer e.a. 2011; Ouwehand e.a. 2012; Power e.a. 2013; Zimbron e.a. 2014), lijken deze vrouwen opnieuw een hoger risico te lopen. Bovendien geven slechts weinig patiënten borstvoeding (Floris e.a. 2001; Seeman 2011). Interessant in dit opzicht is te vermelden dat zwangerschap en lactatie – en de hiermee gepaard gaande prolactineverhoging – bij vrouwen na borstkankertherapie geen verhoogd risico op recidief of overlijden geven in vergelijking met niet-zwangere patiënten (Upponi e.a. 2003; Molckovsky & Madarnas 2008; Bercovich & Goodman 2009; Azim e.a. 2011), zelfs niet in geval van een *BRCA1/2*-mutatie (Valentini e.a. 2013).

HORMONALE THERAPIE

Het National Cancer Institute vermeldt orale anticonceptie als matige risicofactor voor borstkanker (NCI 2015). De meningen hieromtrent zijn echter tegenstrijdig; terwijl sommige auteurs orale contraceptiva associëren met een licht verhoogd borstkankerrisico (CGHFBC 1996; Anothaisintawee e.a. 2013), vinden anderen dit verband niet terug (Marchbanks e.a. 2002; Folger e.a. 2007; Hannaford e.a. 2007). Aangezien het gebruik van anticonceptiva laag lijkt te zijn bij vrouwen met schizofrenie (De Hert e.a. 2004; Matevosyan 2009), lijkt deze factor van weinig belang.

Onderzoekers zijn het er wel over eens dat hormonale substitutie tijdens de menopauze (*hormone replacement therapy*; HRT) het risico op borsttumoren significant verhoogt (WHI 1998; Anothaisintawee e.a. 2013; Tikke e.a. 2014; De Hert e.a. 2016; NCI 2015). Aangezien HRT vermoedelijk ook minder voorgeschreven wordt aan patiënten met schizofrenie in vergelijking met de algemene populatie (Lindamer e.a. 2003), zou HRT een van de weinige risicofactoren zijn die minder frequent is bij schizofrenie.

SCREENING

Verschillende landen organiseren screeningsprogramma's ter preventie van borstkanker (Kankerregister 2008; Smith 2011). Mammografie is de meest toegepaste screeningsmethode en volgens de Wereldgezondheidsorganisatie, met een mortaliteitsdaling van ongeveer 20%, ook de effectiefste (WHO 2014). Psychiatrische patiënten, vooral degenen met schizofrenie, nemen minder vaak deel aan dergelijke programma's (Aggarwal e.a. 2013; Mitchell e.a. 2014). Zo lijken zij bijkomende borstkankerpreventie te missen en dus een hoger borstkankerrisico te lopen.

DISCUSSIE

Verschillende rollen van prolactine

Studies naar prolactine en borstkankerrisicofactoren tonen enkel een relatie aan van prolactine met nullipariteit en hormonale therapieën zoals HRT (De Hert e.a. 2016). De meeste van deze onderzoeken focussen bovendien enkel op het circulerende hypofysaire prolactine, terwijl er toenemende evidentie bestaat voor een rol van lokaal extrahypofysair prolactine bij borstkanker (Ben-Jonathan e.a. 2002; Clevenger e.a. 2003; Oakes e.a. 2008; Sethi e.a. 2012), hetgeen het trekken van conclusies bemoeilijkt. Bovendien staat tegenover dit ongunstige, procarcinogene effect van prolactine de vaststelling dat het hormoon ook anticarcinogeen kan werken (Nouhi e.a. 2006; De Hert e.a. 2016). Zowel deze dubbele rol van prolactine als de invloed van de extrahypofysaire vorm van dit hormoon bij borstkanker dient dan ook beter onderzocht te worden.

Antipsychotica vermoedelijk geen risicofactor voor borstkanker

De onzekerheid omtrent het verband tussen prolactine en borstcarcinogenese doet vragen rijzen over de plaats van antipsychotica, waarvan het prolactineverhogende effect gekend is (Knegtering 2003; Peuskens e.a. 2014; De Hert e.a. 2016).

De meeste onderzoekers vinden echter geen significante associatie tussen borstkanker en antipsychotica (Brugmans e.a. 1973; Wagner & Mantel 1978; Kanhouwa e.a. 1984; Kelly e.a. 1999; Dalton e.a. 2006). De auteurs van twee studies die wel enig verband vonden, geven zelf mogelijke confounding als reden voor hun positieve resultaten aan (Wang e.a. 2002; Hippisley-Cox e.a. 2007). Hoewel in de meeste gevallen enkel EGA werden onderzocht, toonden enkele andere onderzoeken en een overzichtstudie aan dat geen van beide medicatieklassen (EGA en TGA) als risicofactor voor borstkanker kan worden beschouwd (Azoulay e.a. 2011; Fond e.a. 2012).

Bovendien is het belangrijk op te merken dat antipsychotica geen invloed uitoefenen op lokaal prolactine dat, zoals

reeds gesteld, een apart effect kan hebben in de borstcarcinogenese (De Hert e.a. 2016). Op die manier zou prolactine een rol spelen bij borstkanker waar deze medicatie niets mee te maken heeft. Ten slotte tonen diverse onderzoeken zelfs een mogelijk anticarcinogeen effect van bepaalde antipsychotica aan (Von Gleich & Knegtering 1999; Hodgson e.a. 2010; Howard e.a. 2010; Sachlos e.a. 2012).

Een causaal verband tussen borsttumoren en elke antipsychotische therapie kan op basis van dit alles uitgesloten worden. Experts bevestigen dit doordat zij antipsychotica-geïnduceerde hyperprolactinemie niet als risicofactor voor borstkanker beschouwen. Voorzichtigheid bij het voorschrijven van dergelijke psychofarmaca blijft evenwel aanbevolen, vooral bij patiënten met (een voorgeschiedenis van) borstkanker (Peveler e.a. 2008; NCI 2015). Het lijkt echter niet meer dan normaal dat elke clinicus in dergelijke gevallen de voor- en nadelen van medicatie afweegt. Als stopzetting van de antipsychotica ernstige gevolgen kan hebben, geniet het continueren van de behandeling bij patiënten met borstkanker toch de voorkeur. Soms wordt geopteerd voor een medicamenteuze switch; ook het toevoegen van een dopamineagonist of een lage dosis aripiprazol – wat prolactinenormaliserende effecten kan hebben (Lie e.a. 2013) – is mogelijk, steeds in overleg met patiënt en oncoloog (Roke 2010; Peuskens e.a. 2014; Correll e.a. 2015; Ranjbar e.a. 2015; De Hert e.a. 2016).

Onduidelijkheid over borstkankerrisico bij schizofrenie

Patiënten met schizofrenie voldoen aan significant meer risicofactoren voor borstkanker dan de algemene populatie (Knegtering 2003; Catts e.a. 2008; De Hert e.a. 2011; Mitchell e.a. 2014; Seeman 2011; Kouidrat e.a. 2015; De Hert e.a. 2016). Bovendien blijken deze patiënten minder deel te nemen aan screeningsprogramma's, waardoor ze bijkomende borstkankerpreventie missen (Aggarwal e.a. 2013; Mitchell e.a. 2014). Ondanks deze vaststellingen is het dan ook verbazend dat de prevalentiecijfers voor borstkanker bij deze patiënten niet eenduidig verhoogd zijn. Sommige onderzoekers gaan ervan uit dat dit een gevolg is van overdiagnose (door meer borstkankerscreening) bij niet-psychiatrische patiënten (Berry 2013; Gøtzsche & Jorgensen 2013). Een andere mogelijke verklaring is dat patiënten met schizofrenie een lagere levensverwachting hebben, waardoor ze meer kans hebben op voortijdige sterfte aan andere – vaak cardiovasculaire – oorzaken (Correll e.a. 2015; De Hert e.a. 2011). Dit blijven echter hypothesen: grotere, goed onderbouwde studies zijn noodzakelijk om het voorkomen van borstkanker bij schizofrenie correcter in te schatten.

Ondertussen kan de rol van de clinicus erin bestaan om patiënten met schizofrenie niet alleen aan te sporen tot

meer screening (Aggarwal e.a. 2013; Kisely e.a. 2013), maar ook tot een gezondere levensstijl (De Hert e.a. 2011; Mitchell & De Hert 2015). Dit laatste behelst onder andere voedings- en bewegingsadvies, hulp bij stoppen met roken en behandeling van overmatig alcoholgebruik. Opstarten van metformine kan overwogen worden en wordt vaak off-label gebruikt ter preventie of zelfs reversie van metabole problemen (Das e.a. 2012; Kouidrat e.a. 2015); het effect op borstkanker zou eveneens gunstig zijn (Col e.a. 2012). Statines kunnen nut hebben bij hyperlipidemie en zouden anti-inflammatoir werken (Kouidrat e.a. 2015). Zo kan een degelijke aanpak van hun vaak ongezonde levensstijl niet alleen de borstkankergerelateerde, maar ook de algemene morbiditeit en mortaliteit van deze fragiele patiëntenpopulatie ten goede komen.

CONCLUSIE

Recente aandacht voor de plaats van prolactine bij borstkanker doet vragen rijzen over een al dan niet borstcarcinogeen effect van antipsychotica, die hyperprolactinemie kunnen veroorzaken. De rol van een verhoogde prolactinewaarde bij borstkanker is echter nog onvoldoende bekend. Enerzijds blijken er verschillen te zijn tussen cir-

culerend en lokaal prolactine, anderzijds krijgt het hormoon zowel pro- als anticarcinogene eigenschappen toebedeeld. Hoewel antipsychotica het systemisch circulerende (maar niet het lokaal geproduceerde) prolactine kunnen verhogen, vertonen ze volgens de huidige evidentie geen causale relatie met borstkanker. Desalniettemin blijft voorzichtigheid geboden bij het voorschrijfgedrag. Een medicamenteuze switch of toevoeging van een dopamineagonist of lage dosis aripiprazol kan overwogen worden.

Daarnaast is het de taak van de clinicus om patiënten die antipsychotica gebruiken, vooral degenen met schizofrenie, aan te sporen tot preventieve en protectieve strategieën zoals borstkankerscreening, levensstijladvies en medicamenteuze aanpak van metabole problemen. Hoewel de cijfers over het voorkomen van borstkanker bij schizofrenie tegenstrijdig zijn, lijken dergelijke strategieën deze fragiele populatie alleen maar te bevoordelen. Onder tussen blijft verder onderzoek naar de rol van prolactine in de borstcarcinogenese en naar borstkanker bij patiënten met schizofrenie noodzakelijk om dit complexe onderwerp verder op te helderen.

LITERATUUR

- Aggarwal A, Pandurangi A, Smith W. Disparities in breast and cervical cancer screening in women with mental illness: a systematic literature review. *Am J Prev Med* 2013; 44: 392-8.
- Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lertsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakarin J, e.a. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health* 2013; 25: 368-87.
- Azim HA, Jr., Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, e.a. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011; 47: 74-83.
- Azoulay L, Yin H, Renoux C, Suissa S. The use of atypical antipsychotics and the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 541-8.
- Barak Y, Levy T, Achiron A, Aizenberg D. Breast cancer in women suffering from serious mental illness. *Schizophr Res* 2008; 102: 249-53.
- Ben-Jonathan N, Liby K, McFarland M, Zinger M. Prolactin as an autocrine/paracrine growth factor in human cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 245-50.
- Bercovich D, Goodman G. Pregnancy and lactation after breast cancer elevate plasma prolactin, do not shorten and may prolong survival. *Med Hypotheses* 2009; 73: 942-7.
- Berry DA. Breast cancer screening: controversy of impact. *Breast* 2013; 22 Suppl 2: S73-6.
- Boeing H. Obesity and cancer--the update 2013. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 219-27.
- Brugmans J, Verbruggen F, Dom J, Schuermans V. Prolactin, phenothiazines, admission to mental hospital, and carcinoma of the breast. *Lancet* 1973; 2(7827): 502-3.
- Catala-Lopez F, Suarez-Pinilla M, Suarez-Pinilla P, Valderas JM, Gomez-Beneyto M, Martinez S, e.a. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. *Psychother Psychosom* 2014; 83: 89-105.
- Catts VS, Catts SV, O'Toole BI, Frost AD. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first-degree relatives - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 323-36.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC). Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.

- Clevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, Schuler LA. The role of prolactin in mammary carcinoma. *Endocr Rev* 2003; 24: 1-27.
- Col NF, Ochs L, Springmann V, Aragaki AK, Chlebowski RT. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 639-46.
- Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015; 14: 119-36.
- Dalton SO, Johansen C, Poulsen AH, Norgaard M, Sorensen HT, McLaughlin JK e.a. Cancer risk among users of neuroleptic medication: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2006; 95: 934-9.
- Dalton SO, Laursen TM, Mortensen PB, Johansen C. Major life event - diagnosis of schizophrenia in offspring and risk for cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1364-6.
- Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366: 1784-93.
- Das C, Mendez G, Jagasia S, Labbate LA. Second-generation antipsychotic use in schizophrenia and associated weight gain: a critical review and meta-analysis of behavioral and pharmacologic treatments. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24: 225-39.
- De Nayer A, Masson A, Floris M, Mallet L, Pirson O, Delatte B e.a. Overdracht en persistentie van schizofrenie. *Suppl Neuron* 2011; 16(7).
- Ferlay J, Forman D, Mathers CD, Bray F. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010. *Lancet* 2012; 379: 1390-1.
- Floris M, Lecompte D, De Nayer A, Mallet L, Vandendriessche F, Mertens C, e.a. Zwangerschap, borstvoeding en behandeling met antipsychotica. *Suppl Neuron* 2001; 7(3).
- Folger SG, Marchbanks PA, McDonald JA, Bernstein L, Ursin G, Berlin JA, e.a. Risk of breast cancer associated with short-term use of oral contraceptives. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 189-98.
- Fond G, Macgregor A, Attal J, Larue A, Brittner M, Ducasse D e.a. Antipsychotic drugs: pro-cancer or anti-cancer? A systematic review. *Med Hypotheses* 2012; 79: 38-42.
- Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, Thun MJ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 515-25.
- Gøtzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001877.
- Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovsky A, Lipshitz I, Nahon D, Tal O e.a. Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower? *Schizophr Res* 2005; 73: 333-41.
- Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, e.a. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87: 1234-45.
- Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651.
- Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Bush TL, Longcope C, Gordon GB, Comstock GW. A prospective study of endogenous hormones and breast cancer. *Cancer Detect Prev* 1994; 18: 79-85.
- Hert M De, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, e.a. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011; 10: 52-77.
- Hert M De, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8: 114-26.
- Hert M De, Detraux J, Vancampfort D, Yu W, Correll CU. Severe mental illness and diabetes mellitus type 2. *Die Psychiatrie* 2012; 9: 159-64.
- Hert M De, Peuskens J, Sabbe T, Mitchell A, Stubbs B, Neven P e.a. Relationship between prolactin, breast cancer risk and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2016; 133: 5-22. (E-pub 2015).
- Hert M De, Vancampfort D, Detraux J. Somatic problems and dual disorder patients. In: Dom G, Moggi F, eds. Co-occurring addictive and psychiatric disorders: a practice-based handbook from a European perspective. Springer; 2015. p. 349-62.
- Hert M De, Wampers M, Van Eyck D, Peuskens J. Somatic medication in hospitalised schizophrenic patients in Belgium. *Schizophr Res* 2004; 67: 152-3.
- Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C, Parker C. Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1368-76.
- Hodgson R, Wildgust HJ, Bushe CJ. Cancer and schizophrenia: is there a paradox? *J Psychopharmacol* 2010; 24 (4 Suppl): 51-60.
- Howard LM, Barley EA, Davies E, Rigg A, Lempp H, Rose D, e.a. Cancer diagnosis in people with severe mental illness: practical and ethical issues. *Lancet Oncol* 2010; 11: 797-804.
- Kanhouwa S, Gowdy JM, Solomon JD. Phenothiazines and breast cancer. *J Natl Med Assoc* 1984; 76: 785-8.
- Kankerregister. Cancer Incidence in Belgium. Last access: 05/2015. Available from: http://www.kankerregister.org/media/docs/StK_publicatie.pdf.
- Kelly JP, Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Strom BL, Stolley PD e.a. Risk of breast cancer according to use of antidepressants, phenothiazines, and antihistamines. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 861-8.
- Kisely S, Crowe E, Lawrence D. Cancer-related mortality in people with mental illness. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 209-17.

- Knegtering H. Antipsychotic treatment and sexual functioning, role of prolactin. [Proefschrift]. Groningen: Universiteit Groningen; 2003.
- Koskinen J, Lohonen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120: 85-96.
- Kouidrat Y, Amad A, De Hert M. Emerging drugs and indications for cardio-metabolic disorders in people with severe mental illness. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 3317-24.
- Kwa HG, Cleton F, Wang DY, Bulbrook RD, Bulstrode JC, Hayward JL, e.a. A prospective study of plasma prolactin levels and subsequent risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1981; 28: 673-6.
- Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121: 856-62.
- Lee HJ, Ormandy CJ. Interplay between progesterone and prolactin in mammary development and implications for breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 357: 101-7.
- Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 317-33.
- Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS One* 2013; 8(8): e70179.
- Liao S, Li J, Wei W, Wang L, Zhang Y, Wang C, e.a. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; 12: 1061-5.
- Lindamer LA, Buse DC, Auslander L, Unutzer J, Bartels SJ, Jeste DV. A comparison of gynecological variables and service use among older women with and without schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2003; 54: 902-4.
- Manjer J, Johansson R, Berglund G, Janzon L, Kaaks R, Agren A e.a. Postmenopausal breast cancer risk in relation to sex steroid hormones, prolactin and SHbg (Sweden). *Cancer Causes Control* 2003; 14: 599-607.
- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, e.a. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025-32.
- Mareel M, Leroy A. Clinical, cellular, and molecular aspects of cancer invasion. *Physiol Rev* 2003; 83: 337-76.
- Matevosyan NR. Reproductive Health in Women with Serious Mental Illnesses: A Review. *Sex Disabil* 2009; 27: 109-18.
- Mitchell A, De Hert M. Promotion of physical health in persons with schizophrenia: can we prevent cardiometabolic problems before they begin? *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 83-5.
- Mitchell AJ, Pereira IE, Yadegarfar M, Pepereke S, Mugadza V, Stubbs B. Breast cancer screening in women with mental illness: comparative meta-analysis of mammography uptake. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 428-35.
- Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 333-8.
- Muthuswamy SK. Autocrine prolactin: an emerging market for homegrown (prolactin) despite the imports. *Genes Dev* 2012; 26: 2253-8.
- National Cancer Institute. Risk factors for cancer. <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>
- Nayer A De, Masson A, Floris M, Mallet L, Pirson O, Delatte B e.a. Overdracht en persistentie van schizofrenie. *Suppl Neuron* 2011; 16(7).
- Nouhi Z, Chugtai N, Hartley S, Cocolakis E, Lebrun JJ, Ali S. Defining the role of prolactin as an invasion suppressor hormone in breast cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 1824-32.
- Oakes SR, Rogers RL, Naylor MJ, Ormandy CJ. Prolactin regulation of mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2008; 13: 13-28.
- Ouwehand A, Mollema-Schelwald B, Knegtering H. Relatie tussen antipsychoticageïnduceerde hyperprolactinemie en menstruatiestoornissen bij vrouwen met schizofrenie; een systematische review. *Tijdschr Psychiatr* 2012; 54: 861-8.
- Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014; 28: 421-53.
- Peveler RC, Branford D, Citrome L, Fitzgerald P, Harvey PW, Holt RI, e.a. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (2 Suppl): 98-103.
- Power RA, Kyaga S, Uher R, MacCabe JH, Langstrom N, Landen M, e.a. Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 22-30.
- Ranjbar F, Sadeghi-Bazargani H, Niari Khams P, Arfaie A, Salari A, Farahbakhsh M. Adjunctive treatment with aripiprazole for risperidone-induced hyperprolactinemia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 549-55.
- Renahan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569-78.
- Roke Y. Hyperprolactinemiediagnostiek en -behandeling. *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: S-13.
- Roke Y. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in boys with autism spectrum disorders and disruptive behavior disorders. Prevalence, risk factors and clinical consequences. [Proefschrift] Maastricht: Universiteit Maastricht; 2013.
- Sachlos E, Risueno RM, Laronde S, Shapovalova Z, Lee JH, Russell J, e.a. Identification of drugs including a dopamine receptor antagonist that selectively target cancer stem cells. *Cell* 2012; 149: 1284-97.

- Seeman MV. Preventing breast cancer in women with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 107-17.
- Sethi BK, Chanukya GV, Nagesh VS. Prolactin and cancer: Has the orphan finally found a home? *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(Suppl 2): S195-8.
- Smith R. International programs for the detection of breast cancer. *Salud Publica Mex* 2011; 53: 394-404.
- Stubbs B, Vancampfort D, De Hert M, Mitchell AJ. The prevalence and predictors of type two diabetes mellitus in people with schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 144-57.
- Tikk K, Sookthai D, Johnson T, Rinaldi S, Romieu I, Tjonneland A e.a. Circulating prolactin and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the EPIC cohort. *Ann Oncol* 2014; 25: 1422-8.
- Tworoger SS, Eliassen AH, Sluss P, Hankinson SE. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1482-8.
- Tworoger SS, Eliassen AH, Zhang X, Qian J, Sluss PM, Rosner BA, e.a. A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development. *Cancer Res* 2013; 73: 4810-9.
- Upponi SS, Ahmad F, Whitaker IS, Purushotham AD. Pregnancy after breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 736-41.
- Valentini A, Lubinski J, Byrski T, Ghadirian P, Moller P, Lynch HT, e.a. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 177-85.
- Vancampfort D, Correll C, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward P, e.a. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015. [Epub].
- Von Gleich J, Knegeting H. Minder kanker bij schizofrenie? Een overzicht van de empirische literatuur. *Tijdschr Psychiatr* 1999; 41: 95-101.
- Wagner S, Mantel N. Breast cancer at a psychiatric hospital before and after the introduction of neuroleptic agents. *Cancer Res* 1978; 38: 2703-8.
- Wang DY, De Stavola BL, Bulbrook RD, Allen DS, Kwa HG, Fentiman IS, e.a. Relationship of blood prolactin levels and the risk of subsequent breast cancer. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 214-21.
- Wang PS, Walker AM, Tsuang MT, Orav EJ, Glynn RJ, Levin R e.a. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1147-54.
- Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61-109.
- World Health Organization. Breast cancer: prevention and control. Last access: 06/2015. Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>.
- Zimbron J, Stahl D, Hutchinson G, Dazzan P, Morgan K, Doody GA e.a. Pre-morbid fertility in psychosis: findings from the AESOP first episode study. *Schizophr Res* 2014; 156: 168-73.

SUMMARY

Prolactin, antipsychotics and breast cancer: is there a connection?

T. SABBE, J. DETRAUX, M. DE HERT

- BACKGROUND** The use of antipsychotics can result in elevated prolactin levels or hyperprolactinemia. An increasing number of studies suggests that prolactin plays a role in mammary carcinogenesis, leading to concerns about a possible relationship between antipsychotics and breast cancer.
- AIM** To provide an overview of recent literature regarding the relationship between prolactin, antipsychotics and breast cancer and an association between schizophrenia and breast cancer.
- METHOD** We used PubMed to search for English- or Dutch-language articles concerning breast cancer risk (factors), prolactin, antipsychotics and schizophrenia.
- RESULTS** Studies have not shown any causal link between antipsychotics and the development of breast cancer. Moreover, antipsychotic medication seems to have no influence on locally produced prolactin – which some experts believe plays a role in the tumor genesis – and certain antipsychotics actually provide protection against breast cancer. There are conflicting reports on the prevalence of breast cancer among patients with schizophrenia. Nevertheless, research has revealed that several well-known risk factors for breast cancer (such as an unhealthy lifestyle) are more prevalent in patients with schizophrenia.
- CONCLUSION** There is no conclusive evidence that antipsychotic medication that raises prolactin levels increases the risk of breast cancer. Nevertheless, clinicians should always be cautious about prescribing antipsychotics for breast cancer patients. In our view, clinicians should always treat breast cancer risk factors as efficiently as possible, particularly when attending to patients who have schizophrenia.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)9, 641-649

KEY WORDS antipsychotics, breast cancer, prolactin, schizophrenia